

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.06.017

细胞衰老和凋亡相关蛋白表达在宫颈鳞癌变中的意义*

周桂英¹ 李志燕² 杨春兰² 苏慧² 李振泽² 张薇薇² 曾亮^{2,3,Δ}

(吐鲁番地区中心医院 1 妇产科; 2 病理科 新疆 吐鲁番 838000; 3 湖南省肿瘤医院病理科 湖南 长沙 410013)

摘要 目的: 许多细胞周期调控因子和衰老相关标志物如 p14ARF、p15INK4b、p16INK4a 和 p53 在 G1 细胞周期阻滞和癌基因诱导的衰老中意义重大。这些关键的调节蛋白在多种恶性肿瘤中经常发生突变或是缺失。在本研究将探讨这些因子在宫颈癌发生中的意义。**方法:** 在本研究中在正常宫颈上皮、宫颈上皮内瘤变和宫颈鳞癌中,应用免疫组织化学方法检测 p14ARF、p15INK4b、p16INK4a、Bcl-2、p53 表达,并分析它们的表达与宫颈鳞癌变的相关性。**结果:** p16INK4a 在正常宫颈鳞状上皮 10%(2/20)表达阴性,在大部分 CIN 和宫颈鳞癌中表达阳性,其中在 85%(17/20)CIN 和 75%(15/20)鳞癌中呈弥漫性强阳性表达,CIN 和宫颈鳞癌中的阳性表达率显著高于正常上皮($P<0.01$),CIN 和宫颈鳞癌的间表达率无显著差异。p15INK4b 在正常宫颈鳞状上皮中 65%(13/20)表达弱阳性,在 100% (20/20)CIN 和 95%(19/20) 宫颈鳞癌中表达弥漫性阳性,各组之间阳性表达率无显著性差异($P>0.05$)。p14ARF 在 40%(8/20)正常宫颈上皮细胞中表达呈弱阳性(1+),在宫颈鳞癌中表达呈弥漫性强阳性 90%(18/20),在 45%(9/20)CIN 中表达阳性,各组之间阳性表达率无显著性差异($P>0.05$)。Bcl-2 在 20%(4/20)正常宫颈上皮表达呈弱阳性,在 18/20CIN 中其表达强度和比率均增加,阳性表达率为 90%(18/20),Bcl-2 在鳞癌中 700%(14/20)呈强阳性和弥漫阳性,CIN 和宫颈鳞癌中的阳性表达率显著高于正常上皮 ($P<0.01$),CIN 和宫颈鳞癌的间表达率无显著差异。P53 免疫组化染色显示在正常宫颈上皮为表达为 20%(4/20),在大多数 CIN 25% (5/20)和鳞癌中核阳性 85% (17/20),在鳞癌中的阳性表达率显著高于正常宫颈上皮和 CIN 病变 ($P<0.05$)。**结论:** 宫颈鳞癌变涉及包括细胞凋亡和细胞衰老在内的多种信号分子表达异常,这些分子可能在宫颈鳞癌发生发挥重要作用并在宫颈鳞癌早期诊断中有重要意义。

关键词: 细胞衰老;细胞凋亡;宫颈鳞癌

中图分类号:R737.33, R73-3 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)06-1065-04

Significance of Senescence and Apoptosis Associated Proteins Expression in Cervical Squamous Carcinogenesis*

ZHOU Gui-ying¹, LI Zhi-yan¹, YANG Chun-lan², SU Hui², LI Zhen-ze², ZHANG Wei-wei², ZENG Liang^{2,3,Δ}

(1 Department of gynaecology and obstetrics 2 Department of pathology, Tulufan district central Hospital, Tulufan, Xinjiang, 838000, China; 3 Department of pathology, Hunan Tumor Hospital, Tumor Hospital Xiangya School of Medicine of Central South University, Changsha, Hunan, 410013, China)

ABSTRACT Objective: Some cell cycle regulators and Senescence associated proteins, such as p14ARF, p15INK4b, p16INK4a, p53 are important in G1 cell cycle arrest and oncogene-induced senescence. The genes of these key regulator proteins are often mutated or deleted in various malignancies. This study was to explore the significance of these factors in the pathogenesis of cervical carcinoma. **Methods:** Positivity rate of P16INK4a in normal cervical squamous epithelium was 10% (2/20), and 85% (17/20) CIN and 75% (15/20) in squamous cell carcinoma which showed diffuse strong positive expression. The positivity rate of P16INK4a in CIN and cervical squamous cell carcinoma was significantly higher than that of normal epithelium ($P<0.01$), and there was no significant difference between CIN and squamous cell carcinoma of the cervix. Positivity rate of P15INK4b in normal cervical squamous epithelium was 65% (13/20), and 100% (20/20) in CIN and 95% (19/20) in cervical squamous cell carcinoma with diffuse positive expression, there was no significant difference of the positive expression rate between the groups ($P>0.05$). Positivity rate of P14ARF (8/20) was 40% in normal cervical epithelial cells, and 90% (18/20) in cervical squamous cell carcinoma with diffuse strong positive expression, 45% (9/20) expression of CIN, and no significant difference of the positive expression rate between the groups ($P>0.05$). Positivity rate of Bcl-2 was 20% (4/20) in normal cervical epithelium, and 90% (18/20) in CIN, 70% (14/20) in squamous cell carcinoma with strongly positive and diffuse staining, the positive rate of CIN and cervical squamous cell carcinoma was significantly higher than that in normal epithelium ($P<0.01$), and there was no significant difference between CIN and cervical squamous cell carcinoma. P53 immunohistochemical staining showed that in normal cervical epithelial expression was 20% (4/20), 25% (5/20) in CIN and 85% (17/20) in squamous cell carcinoma, the positive rate of CIN and cervical squamous cell carcinoma was significantly higher than that in normal epithelium ($P<0.05$). **Conclusion:** Squa-

* 基金项目:湖南省科学技术厅科技计划项目(2010FJ3154)

作者简介:周桂英(1969-),女,本科,妇产科主治医师,主要研究方向:宫颈病变的诊断和治疗,电话:13899307736

Δ 通讯作者:曾亮,病理学主任医师,E-mail: zlx03@126.com

(收稿日期:2013-06-30 接受日期:2013-07-25)

mous cell carcinoma of the uterine cervix was related to abnormal expression of many signal molecules including cell apoptosis and cell senescence, and played a significant role in cervical squamous cell carcinogenesis and early diagnosis for cervical carcinoma.

Key words: Cell senescence; apoptosis; squamous carcinoma of the cervix

Chinese Library Classification: R737.33, R73-3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)06-1065-04

前言

细胞内阻止由于体细胞突变累积而癌变的机制主要是细胞衰老和细胞凋亡。细胞衰老是一种细胞生长停滞状态,首先在体外培养的成纤维细胞被研究和描述,代谢活跃的成纤维细胞经历稳定的细胞周期停滞于G1期,各种应激状态可诱导细胞衰老,也是阻止具有癌基因突变的潜在恶变细胞进一步复制和发展为癌细胞的机制之一。细胞周期的调节因子如视网膜母细胞瘤(Rb)和p53通路中分子在维持衰老程序起着关键作用,这两条通路的调节蛋白是细胞周期素依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)和细胞周期素依赖性激酶抑制剂(cyclin-dependent kinase inhibitors, CDKIs)。CDKIs成员p14ARF、p15INK4b、p16INK4a在维持细胞衰老中最为重要。p16通过竞争性结合CDK4和6而抑制细胞周期,其中p16INK4a基因在各种肿瘤均呈失活状态。p14ARF是CDKN2a基因编码的蛋白,可抑制MDM2癌蛋白在G1/S和G2/M抑制细胞周期,从而阻MDM2介导的对p53的破坏。另外一个生长抑制蛋白p15INK4b是转化生长因子诱导细胞周期停滞的下游效应因子^[1-6]。细胞凋亡是细胞抗癌的另一种机制,其中Bcl-2癌蛋白是凋亡抑制因子,其过度表达可延长潜在癌变细胞的生长并介导恶性转化。p53蛋白则在细胞衰老和细胞凋亡通路中均发挥一定作用,一方面它通过激活CDKI和p21诱导细胞衰老,另一方面通过激活BAX诱导凋亡^[7-9]。宫颈鳞状细胞癌(SCC)是女性生殖道最常见的恶性肿瘤,细胞衰老和细胞凋亡相关标志物在宫颈病变中的表达不同研究报道不完全一致,为了进一步求证和探索这一问题,在本研究中将应用免疫组织化学技术对p14ARF、p15INK4b、p16INK4a、p53、Bcl2在宫颈正常组织、上皮内瘤变和宫颈癌中表达的情况进行观察和分析。

1 材料与方法

1.1 实验材料

病例资料来自吐鲁番地区中心医院病理科的2008年1月至2012年12月间档案资料,包括蜡块和患者病理资料。共60例包括正常宫颈组织、宫颈非典型增生即上皮内瘤变(cervical intraepithelial lesion, CIN)和宫颈浸润性鳞癌,其中20例正常宫颈上皮、20例宫颈上皮内瘤变(CIN II-III级)、20例宫颈浸润性鳞癌,均经10%中性福尔马林固定,脱水及石蜡包埋。

1.2 主要试剂和仪器

p16INK4a (1H4)抗体(Abcam)、鼠抗人P15INK4b单克隆抗体(SantaCruz)、兔抗人P14ARF多克隆抗体(ABBIOTEC)、鼠抗人p53单克隆抗体(P04637, UniProt)、兔抗人Bcl2多克隆抗体(epitomics)。柠檬酸盐抗原修复液(粉剂)(0.01M, pH 6.0, MVS-0066), 0.01M PBS (pH 7.2-7.4)。DAB显色试剂盒(Kit-0015)和ElivisionTM plus Poly HRP (鼠/兔) Kit-9902免

疫组化试剂盒均为福建迈新生物技术公司产品。格兰仕家用微波炉用于抗原微波修复。

1.3 实验方法

1.3.1 免疫组织化学技术 石蜡切片首先经过脱蜡,然后切片在10 mM 柠檬酸盐缓冲液(pH 6) 20 min,然后先后过氧化氢液和非免疫血清孵育10 min, p16INK4a (1:100)、p14ARF (1:100)、p15INK4b (1:100)、Bcl2 (1:100)、p53 (1:50) 4℃孵育过夜,切片然后用ElivisionTM plus Poly HRP (鼠/兔) Kit-9902免疫组化试剂盒作用,DAB显色,苏木素复染,脱水、封片。两位高级病理医师阅片判断结果。免疫组化结果判断:根据阳性细胞在全部癌细胞中所占比例以及阳性细胞染色强度判定实验结果:A:按显色细胞数记分,阳性细胞数<1/3为1分,阳性细胞数1/3~2/3为2分,阳性细胞数≥2/3为3分。B:按细胞显色深浅记分,无阳性反应细胞为0分,浅黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分。积分数=A×B。A×B=0判断为(-), A×B=1~2判断为(+), A×B=3~4判断为(++), A×B=6~9判断为(+++)。

1.3.2 统计学方法 实验数据用SPSS 11.0统计软件包,卡方检验, P<0.05为具有统计学意义。相关分析采用Spearman等级相关检验。

2 结果

2.1 细胞衰老相关蛋白在宫颈病变中的表达

p16INK4a、p15INK4b、p14ARF主要在宫颈上皮细胞的细胞核中表达,见图1。p16INK4a在正常宫颈鳞状上皮10%(2/20)表达阴性,在大部分CIN和宫颈鳞癌中表达阳性,其中在85%(17/20)CIN和75%(15/20)鳞癌中呈弥漫性强阳性表达,CIN和宫颈鳞癌中的阳性表达率显著高于正常上皮(P<0.01),CIN和宫颈鳞癌的间表达率无显著差异。p15INK4b在正常宫颈鳞状上皮中65%(13/20)表达弱阳性,在100%(20/20)CIN和95%(19/20)宫颈鳞癌中表达弥漫性阳性,各组之间阳性表达率无显著性差异(P>0.05)。p14ARF在40%(8/20)正常宫颈上皮细胞中表达呈弱阳性(1+),限于基底层,宫颈鳞癌中表达呈弥漫性强阳性90%(18/20),在45%(9/20)CIN中表达阳性,各组之间阳性表达率无显著性差异(P>0.05),p15INK4b和p14ARF在正常宫颈鳞状上皮、CIN、鳞癌中阳性表达率无明显差别,但在鳞癌和CIN病变中的表达强度较正常强。p16INK4a、p15INK4b、p14ARF三种蛋白表达无显著性相关。

2.2 P53和Bcl2在宫颈病变中的表达

Bcl2在宫颈上皮细胞的细胞浆中表达。Bcl2在20%(4/20)正常宫颈上皮表达呈弱阳性,在18/20CIN中其表达强度和比率均增加,阳性表达率为90%(18/20),Bcl-2在鳞癌中700%(14/20)呈强阳性和弥漫阳性,CIN和宫颈鳞癌中的阳性表达率显著高于正常上皮(P<0.01),CIN和宫颈鳞癌的间表达

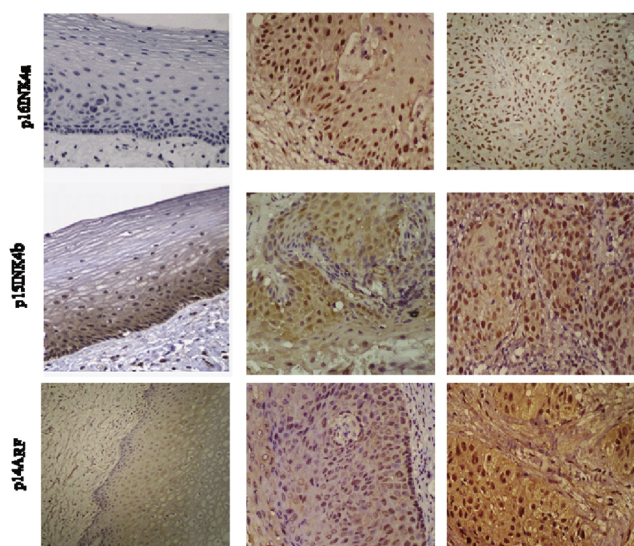


图1 衰老相关蛋白在宫颈病变中的表达 20×

Fig.1 Senescence associated proteins expression in cervical lesion 20×

A: p16INK4 在正常宫颈上皮、CIN、宫颈鳞癌组织中的表达。

p16INK4a expression in normal cervical epithelium, CIN and SCC tissues.

B: p15INK4B 在正常宫颈上皮、CIN、宫颈鳞癌组织中的表达。

p15INK4b expression in normal cervical epithelium, CIN and SCC tissues.

C: p14ARF 在正常宫颈上皮、CIN、宫颈鳞癌组织中的表达。p14ARF expression in normal cervical epithelium, CIN and SCC tissues.

注 Note:

左侧:正常宫颈鳞状上皮 left: normal cervical squamous epithelium;

中间:上皮内瘤变 middle: Intraepithelial neoplasia

右侧:鳞状细胞癌 Right: squamous cell carcinoma

率无显著差异。P53 主要在宫颈上皮细胞的细胞核中表达, P53 免疫组化染色显示在正常宫颈上皮为表达为 20%(4/20), 在大多数 CIN 25%(5/20) 和鳞癌中核阳性 85%(17/20), 在鳞癌中的

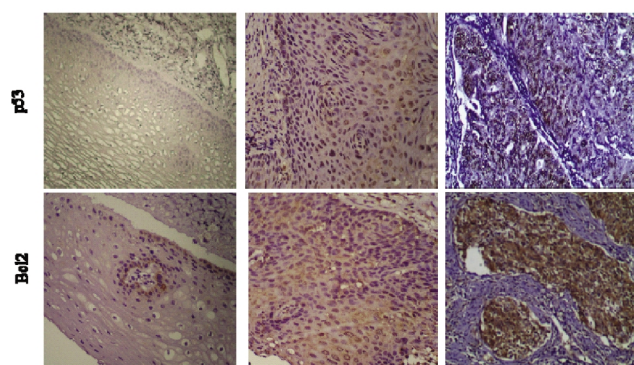


图2 P53 和 Bcl2 在宫颈病变中的表达 20×

Fig.2 P53 和 Bcl2 expression in cervical lesion 20×

A: P53 在正常宫颈上皮、CIN、宫颈鳞癌组织中的表达。P53

expression in normal cervical epithelium, CIN and SCC tissues.

B: Bcl2 在正常宫颈上皮、CIN、宫颈鳞癌组织中的表达。Bcl2

expression in normal cervical epithelium, CIN and SCC tissues.

注 Note:

左侧:正常宫颈鳞状上皮 left: normal cervical squamous epithelium;

中间:上皮内瘤变 middle: Intraepithelial neoplasia

右侧:鳞状细胞癌 Right: squamous cell carcinoma

阳性表达率显著高于正常宫颈上皮和 CIN 病变($P < 0.05$)。P53 和 Bcl2 在宫颈病变中的表达无显著性相关。

3 讨论

细胞内存在衰老和凋亡两种抗癌过程,阻止潜在癌细胞或癌变细胞进一步增殖。最近的研究表明,细胞衰老在上皮性肿瘤如肝癌,肺癌,皮肤癌和前列腺癌中的作用。本研究对细胞衰老相关蛋白 p16INK4a、p15INK4b 和 p14ARF 在宫颈正常上皮、癌前病变和鳞癌中的表达情况进行观察,其中 p16INK4a 在 CIN 和宫颈鳞癌中的阳性表达率显著高于正常上皮, CIN 和宫颈鳞癌的间表达率无显著差异。p15INK4b 和 p14ARF 在正常宫颈鳞状上皮、CIN、鳞癌中阳性表达率无明显差别,但在鳞癌和 CIN 病变中的表达强度较正常强。结果表明,作为抑癌基因, P15INK4B、p16INK4a 和 p14ARF 介导的衰老程序在宫颈 CIN 病变中活化,在宫颈鳞癌中仍然处于阳性表达状态。本研究关于 p16INK4a 和 p14ARF 的结果与以前的报道一致,这些标记物在宫颈癌中可出现过度表达,这一现象和人乳头瘤病毒 E6 和 E7 癌蛋白直接干扰 p53 和 pRb 的活性代偿机制一致,即细胞周期调节因子如在 Rb 和 p53 通路中的信号分子是维持细胞衰老程序的开关分子,包括 P15INK4B、p16INK4a 和 p14ARF 等。人高危型 E6 和 E7 癌蛋白分别与 p53 和 Rb 蛋白结合而干扰细胞衰老和凋亡过程,进而导致细胞周期调控紊乱而触发细胞恶性转化^[10-14]。

我们的结果也显示细胞凋亡相关蛋白 Bcl 2 在 CIN 和宫颈鳞癌中的阳性表达率显著高于正常上皮而 P53 在鳞癌中的阳性表达率显著高于正常宫颈上皮和 CIN 病变。Bcl-2 是凋亡通路标志物和癌蛋白,但本研究结果显示较 CIN 病变,在宫颈鳞癌中出现表达降低的现象。有报道在宫颈上皮内瘤变中, Bcl-2 表达增加可延长癌前病变的细胞生存, Bcl-2 能阻断 p53 介导的 G1 停滞凋亡。Bcl-2 在宫颈鳞癌中反常性缺失可能是对 E6 HPV 癌蛋白与 p53 直接结合的反应。抑癌基因 p53 在控制进入细胞周期 S 期和细胞增殖中发挥着重要的作用,在许多恶性肿瘤中存在 P53 的缺失或突变,但 P53 在宫颈癌表达结果有不同的报道。有观点认为这种蛋白在宫颈癌组织中降解或失活而检测不到,而有其他报告 P53 蛋白在大多数鳞癌中仍存在。本研究结果显示 p53 蛋白在宫颈 CIN 和鳞癌中呈过表达。一个可能的解释是, p53 基因失活而由 HPV E6 蛋白结合的稳定,这也可能会干扰正常的 p53 的 MDM2 降解^[15-17]。

p15INK4b、p16INK4a、p14ARF 和 p53 介导的细胞衰老通路和 Bcl-2 介导的凋亡通路在宫颈病变中的变化提示宫颈癌发生是由于细胞凋亡和细胞衰老过程被多种机制抑制^[18-22]。因为衰老通路活化而使宫颈鳞癌发生延迟, p16INK4a 和 p53 在宫颈癌前病变和鳞癌中的持续过表达在病理诊断可能有效区分增生行上皮与非典型增生和浸润性癌上皮,在宫颈癌早期诊断中具有重要意义,但作为临床应用的标志物,本研究结果还有待大样本进一步证实和细胞分子生物学结果的支持。

参考文献(References)

- [1] Korolenkova LI, Ermilova VD. The role of cervical transformational zone as an object of human papilloma virus oncogenic effect in cervical intraepithelial neoplasms and invasive cancer development [J].

- Arkh Patol, 2011, 73(6): 33-37
- [2] Liu K, Feng T, Liu J, et al. Silencing of the DEK gene induces apoptosis and senescence in CaSki cervical carcinoma cells via the up-regulation of NF- κ B p65[J]. Biosci Rep, 2012, 32(3): 323-332
 - [3] von Keyserling H, Kühn W, Schneider A. p16INK-a and p14ARF mRNA expression in Pap smears is age-related[J]. Mod Pathol, 2012, 25(3): 465-470
 - [4] Hernandez-Flores G, Ortiz-Lazareno PC, Lerma-Diaz JM, et al. Pentoxifylline sensitizes human cervical tumor cells to cisplatin-induced apoptosis by suppressing NF-kappa B and decreased cell senescence [J]. BMC Cancer, 2011, 11:483
 - [5] Magaldi TG, Almstead LL, Bellone S, et al. Primary human cervical carcinoma cells require human papillomavirus E6 and E7 expression for ongoing proliferation[J]. Virology, 2012, 422(1): 114-124
 - [6] Backsch C, Rudolph B, Steinbach D, et al. An integrative functional genomic and gene expression approach revealed SORBS2 as a putative tumour suppressor gene involved in cervical carcinogenesis[J]. Carcinogenesis, 2011, 32(7): 1100-1106
 - [7] Munagala R, Kausar H, Munjal C, et al. Withaferin A induces p53-dependent apoptosis by repression of HPV oncogenes and upregulation of tumor suppressor proteins in human cervical cancer cells [J]. Carcinogenesis, 2011, 32(11): 1697-1705
 - [8] Wang Z, Huang CM, Deng Q, et al. Effects of the proapoptotic regulator Bcl2/adenovirus E1B 19 kDa-interacting protein 3 on radiosensitivity of cervical cancer [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2011, 26(3): 279-286
 - [9] El-Ghobashy AA, Shaaban AM, Innes J, et al. Differential expression of cyclin-dependent kinase inhibitors and apoptosis-related proteins in endocervical lesions[J]. Eur J Cancer, 2007, 43(13): 2011-2018
 - [10] Zhang Z, Rosen DG, Yao JL, et al. Expression of p14ARF, p15INK4b, p16INK4a, and DCR2 increases during prostate cancer progression[J]. Mod Pathol, 2006, 19(10): 1339-1343
 - [11] Worsham MJ, Chen KM, Tiwari N, et al. Fine-mapping loss of gene architecture at the CDKN2B (p15INK4b), CDKN2A (p14ARF, p16INK4a), and MTAP genes in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2006, 132(4): 409-415
 - [12] Fukai K, Yokosuka O, Imazeki F, et al. Methylation status of p14ARF, p15INK4b, and p16INK4a genes in human hepatocellular carcinoma[J]. Liver Int, 2005, 25(6): 1209-1216
 - [13] Wang Y, Cheng J, Xu C, et al. Quantitative methylation analysis reveals gender and age differences in p16INK4a hypermethylation in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. Liver Int, 2012, 32(3): 420-428
 - [14] Xing EP, Nie Y, Song Y, et al. Mechanisms of inactivation of p14ARF, p15INK4b, and p16INK4a genes in human esophageal squamous cell carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 1999, 5 (10): 2704-2713
 - [15] Garcia-Tamayo J, Molina J, et al. Importance of immunohistochemical studies in the diagnosis and the prognostic evaluation of cervical intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix[J]. Invest Clin, 2009, 50(2): 241-250
 - [16] El-Ghobashy AA, Shaaban AM, Innes J. Differential expression of cyclin-dependent kinase inhibitors and apoptosis-related proteins in endocervical lesions[J]. Eur J Cancer, 2007, 43(13): 2011-2018
 - [17] Zarka TA, Han AC, Edelson MI, et al. Expression of cadherins, p53, and BCL2 in small cell carcinomas of the cervix: potential tumor suppressor role for N-cadherin [J]. Int J Gynecol Cancer, 2003, 13(2): 240-243
 - [18] Biggers JW, Nguyen T, Di X, et al. Autophagy, cell death and sustained senescence arrest in B16/F10 melanoma cells and HCT-116 colon carcinoma cells in response to the novel microtubule poison, JG-03-14[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2013, 71(2): 441-455
 - [19] Wellenhofer A, Brustmann H. Expression of human telomerase reverse transcriptase in vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma: an immunohistochemical study with survivin and p53 [J]. Arch Pathol Lab Med, 2012, 136(11): 1359-1365
 - [20] Salim H, Akbar NS, Zong D, et al. miRNA-214 modulates radiotherapy response of non-small cell lung cancer cells through regulation of p38MAPK, apoptosis and senescence [J]. Br J Cancer, 2012, 107(8): 1361-1373
 - [21] Rudolf E, John S, Cervinka M. Irinotecan induces senescence and apoptosis in colonic cells in vitro[J]. Toxicol Lett, 2012, 214(1): 1-8
 - [22] Quitschke WW. Curcuminoid binding to embryonal carcinoma cells: reductive metabolism, induction of apoptosis, senescence, and inhibition of cell proliferation[J]. PLoS One, 2012, 7(6): e39568

(上接第 1028 页)

- [16] Liu YC, Lai WC, Chuang KA, et al. Blockade of JAK2 activity suppressed accumulation of beta-catenin in leukemic cells [J]. J Cell Biochem, 2010, 111(2): 402-411
- [17] Mao CQ, Xing FY, Guo ZF, et al. Inhibitor of tyrosine phosphorylation AG490 inhibits the proliferation of Jurkat T cells [J]. Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology 2010. 26(3): 214-221
- [18] Hasegawa K, Wakino S, Kanda T, et al. Pentoxifylline inhibits melanoma tumor growth and angiogenesis by targeting STAT3 signaling pathway [J]. Biomedicine & pharmacotherapy, 2013, 67(5): 399-405
- [19] Lu Zhao, Zheng Shao-peng, Niu Jing, et al. BATF2/SARI induces tumor cell apoptosis by inhibiting p53-dependent NF- κ B activity[J]. Chinese Journal of Biochemistry Molecular Biology, 2005, 27 (6): 524-532
- [20] Hasegawa K, Wakino S, Kanda T, et al. Divergent action of calcium channel blockers on ATP-binding cassette protein expression [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2005, 46(6): 787-793
- [21] Arulampalam V, Kolosenko I, Hjortsberg L, et al. Activation of STAT1 is required for interferon-alpha-mediated cell death [J]. Experimental Cell Research, 2011, 317(1): 9-19